

LES ANCIENS DE LOUVAIN À L'ÉTRANGER

LA TRANSPLANTATION HÉPATIQUE ORTHOTOPIQUE
À L'UNIVERSITÉ DU COLORADOJ. CORMAN, M.D. ⁽¹⁾ et T. E. STARZL, M.D., Ph.D. ⁽²⁾

Ce travail a été réalisé grâce aux fonds de recherche de la Veterans Administration, aux fonds RR-00051 et RR-00069 du programme des centres de recherche clinique générale de la Division of Research Resources, National Institutes of Health, et aux fonds AI-10176-01, AI-AM-08898, et AM-07772.

En mars 1963, à Denver, Starzl (Starzl et Putnam, 1969) réalisait la première transplantation orthotopique du foie chez l'homme. Depuis, la pratique de cette intervention s'est répandue dans le milieu médical et au printemps 1973, le « ACS/NIH Organ Transplant Registry », rapportait 183 transplantations hépatiques réalisées à travers le monde. À l'heure actuelle (mai 1973), septante, soit plus d'un tiers de ces interventions ont été pratiquées à l'Université du Colorado.

Le propos de cette communication est de faire le point quant aux indications, aux résultats et aux perspectives du remplacement hépatique chez l'homme.

INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

De façon générale, la transplantation orthotopique du foie est indiquée chez les malades souffrant de maladie hépatique fatale à plus ou moins brève échéance.

MALADIES HÉPATIQUES MALIGNES

La dernière transplantation hépatique pour tumeur maligne primitive du foie a été réalisée à Denver en juillet 1971. Le malade souffrait d'un hémangio-endothé-

lio-sarcome. Ce néoplasme est réputé pour sa rapidité d'évolution et il tue généralement par hémorragie intra-abdominale bien avant qu'il n'ait eu le temps de disséminer. Le patient devait évoluer de manière très satisfaisante pendant les deux premiers mois postopératoires (fig. 1), mais par la suite, sa fonction hépatique se détériora et au cours du troisième mois, il succomba à une récurrence de son cancer et à des métastases généralisées.

Si au début de la transplantation hépatique, il était permis de croire que le cancer primitif du foie était l'une des indications de choix, l'expérience a depuis lors, refroidi notre enthousiasme, le cancer ayant récidivé chez tous les malades entre trois et quatorze mois après l'intervention, à l'exception de ceux décédés à la suite d'autres complications au cours de la période postopératoire précoce (tableau I et fig. 2 à 5). Nous avons observé plus de 80 % de récurrence cancéreuse après exclusion des malades décédés dans la période postopératoire précoce et de ceux chez qui la découverte de l'hépatome a été fortuite.

Dans notre série, il est cependant une catégorie de patients qui fait exception à cette règle; ce sont les malades chez qui on a découvert fortuitement un petit

⁽¹⁾ Assistant Professeur, University of Colorado, Medical Center, Department of Surgery, 4200 East Ninth Avenue, Denver, Colorado 80220 (U.S.A.).

⁽²⁾ Titulaire de la Chaire de Chirurgie à l'Université du Colorado.

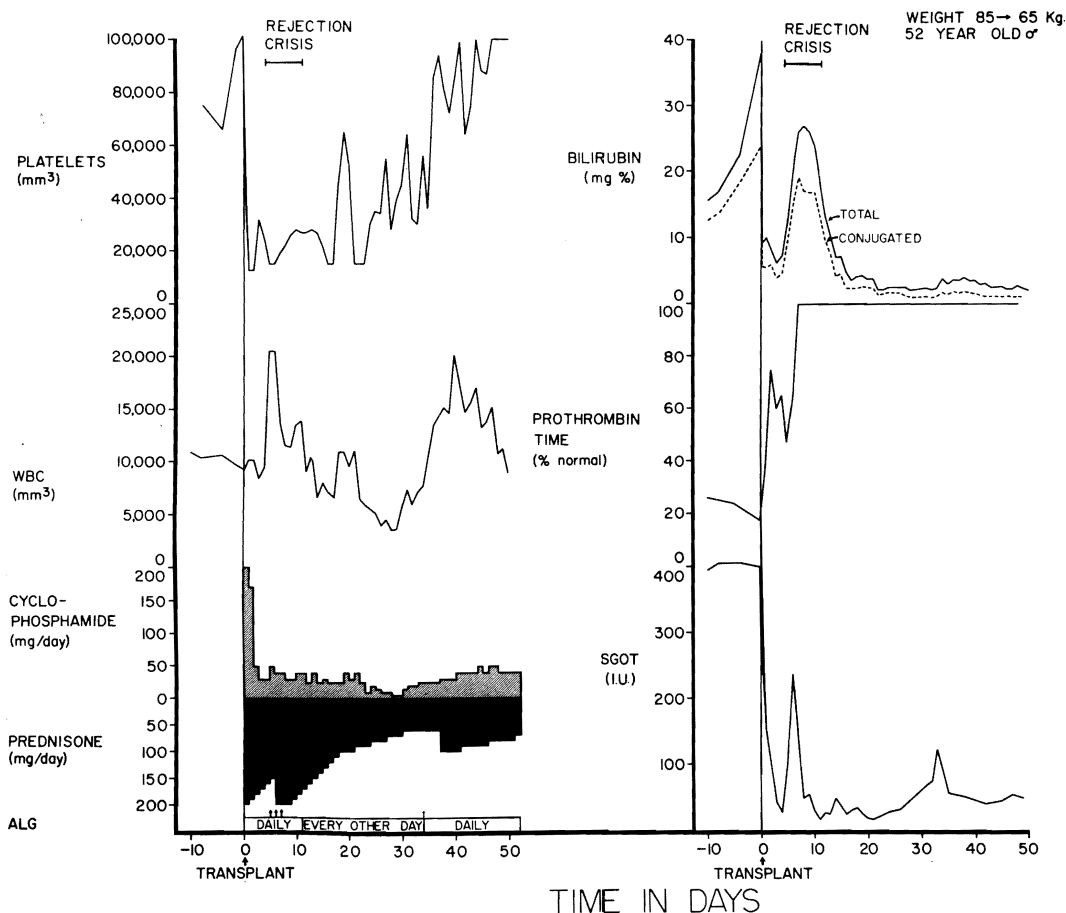


Fig. 1

Évolution d'un malade de 52 ans ayant subi une transplantation hépatique pour hémangio-endothélio-sarcome. À noter le rejet sévère après transplantation et la thrombocytopénie prolongée probablement due à la séquestration des plaquettes au niveau de l'homogreffe. ALG : globuline antilymphocytaire équine; SGOT : transaminases oxalo-acétiques (Unités Internationales); flèche : 625 mg de méthyl-prednisolone par voie intraveineuse. (Avec la permission de *Surg. Gynec. Obstet.* 133 : 981, 1971).

foyer tumoral greffé sur un fond cirrhotique ou une autre maladie hépatique. Ce fut le cas pour trois de nos atrésies biliaires chez qui un petit hépatome était découvert lors de la section de la pièce opératoire; l'une devait mourir de complications gastro-intestinales 76 jours après l'intervention; l'autopsie devait démontrer la présence de métastases au niveau du poumon gauche. Les deux autres sont en vie sans récurrence cancéreuse, l'une

trois ans et trois mois et l'autre un mois après le remplacement hépatique.

Bien que ces résultats soient peu encourageants (métastases dans plus de 80 % des cas), nous pensons qu'il est trop tôt pour rayer définitivement les tumeurs malignes hépatiques primitives de la carte des indications du remplacement orthotopique du foie. À témoin, les cas cités dans le paragraphe précédent et les longues survies publiées par Calne et Wil-

TABLEAU I

Survie des malades transplantés pour tumeur hépatique

<i>Numéro du malade</i>	<i>Indication de la transplantation</i>	<i>Âge</i>	<i>Date de l'intervention</i>	<i>Survie en jours</i>	<i>Cause du décès</i>
2	hépatome, cirrhose	48	5/05/63	22	embolie pulmonaire, septicémie
3	cholangiocarcinome	68	24/06/63	7	embolie pulmonaire, hémorragie
4	hépatome, cirrhose	52	16/07/63	6	embolie pulmonaire ? insuffisance hépatique, septicémie
5	hépatome, cirrhose	29	4/10/63	23	septicémie, péritonite biliaire, insuffisance hépatique
6	hépatome	29	9/11/63	7	insuffisance hépatique, septicémie
8	hépatome	17 mois	23/07/67	400	carcinomatose
14	hépatome (1)	16	17/03/68	432	carcinomatose, péritonite
15	hépatome, cirrhose	44	14/04/68	339	carcinomatose
17	hépatome	24	18/06/68	35	pneumonie
23	hépatome	15	26/10/68	143	carcinomatose
25	hépatome	45	11/02/69	39	péritonite biliaire, septicémie, insuffisance hépatique
26	atrésie biliaire, hépatome (2)	11	11/05/69	76	hémorragie G.I., métastases poumon gauche
33	atrésie biliaire, hépatome (2)	3 ans et 10 mois	22/01/70	en vie	
45	hémangio-réticulo-endothéliome	53	15/07/71	87	carcinomatose
67	atrésie biliaire, hépatome (2)	11	19/03/73	en vie	

(1) Décédé 432 jours après la première transplantation, 52 jours après la seconde.

(2) Découverte fortuite de l'hépatome au moment de la section de la pièce opératoire dans les trois cas.

liams (1970), Fortner et collaborateurs (1970) et Daloze (1971), chez des malades transplantés pour cette indication.

Néanmoins, il est de règle pour le moment à l'Université du Colorado de ne plus transplanter de malade pour tumeur

maligne du foie, qu'elle soit primitive ou à plus forte raison secondaire. Il est cependant possible que certaines tumeurs à développement lent telles que le cholangiocarcinome, offrent un pronostic meilleur.

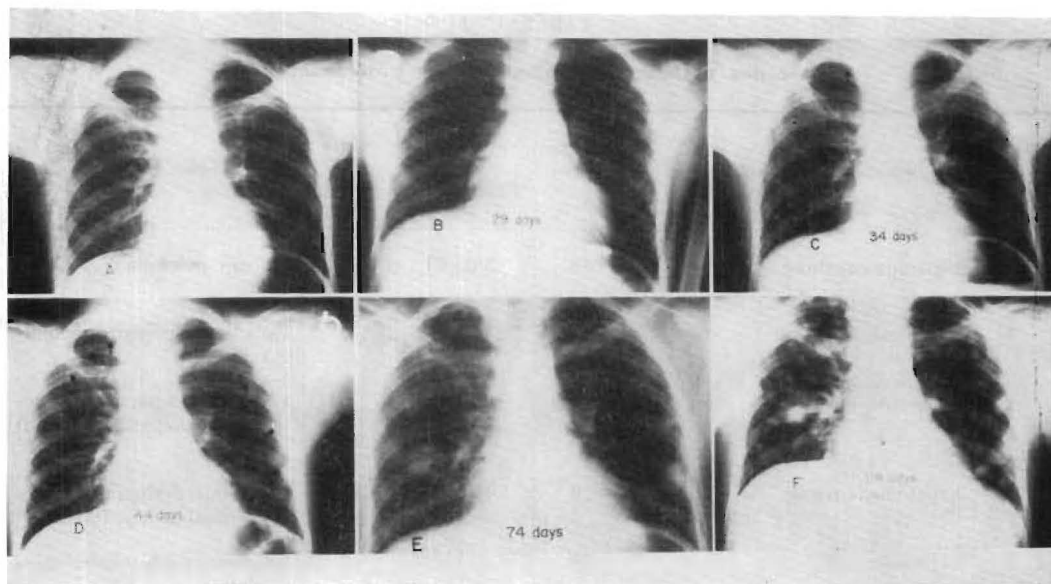


Fig. 2

Évolution radiologique d'un malade chez qui l'indication du remplacement hépatique était un hépatome. A : aucune métastase n'est décelable six jours après la transplantation. B : deux métastases sont visibles dans le champ pulmonaire inférieur gauche 29 jours après l'intervention (flèches). C : cinq jours plus tard la dimension des opacités a augmenté et un troisième foyer est apparu dans le lobe supérieur droit. D : 44 jours après le remplacement hépatique... E : 74 jours. F : quatre mois après la transplantation. La malade devint dyspnéique quelques jours plus tard et mourut d'insuffisance pulmonaire et hépatique au 143^e jour postopératoire. (Avec la permission de W.B. Saunders, Co., 1969).

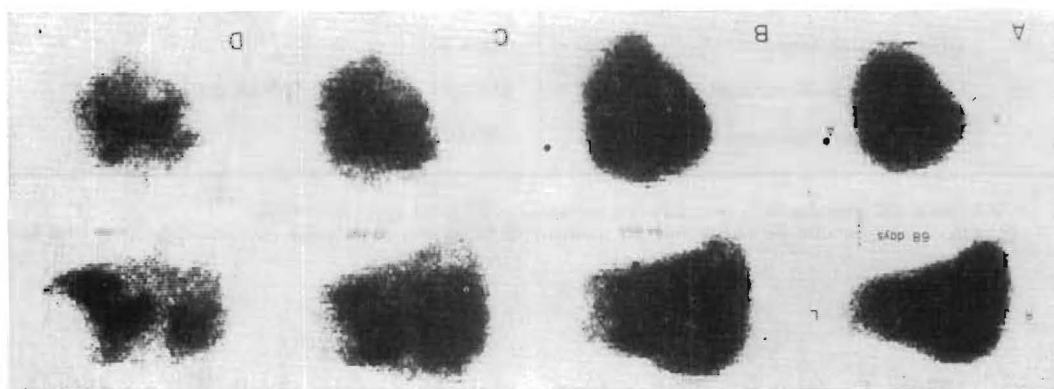


Fig. 3

Étude radioisotopique sériée de l'homogreffe hépatique d'un malade transplanté pour hépatome. Progression de la récurrence cancéreuse. A : 68^e jour postopératoire. Normal. B : 94^e jour. Le malade était ictérique. L'hépatomégalie est évidente. C : 101^e jour; images lacunaires multiples. D : 111^e jour; l'évolution a progressé plus avant. Au moment du décès du patient, l'homogreffe avait presque complètement cédé la place à la tumeur. (Avec la permission de W.B. Saunders Co., 1969.)

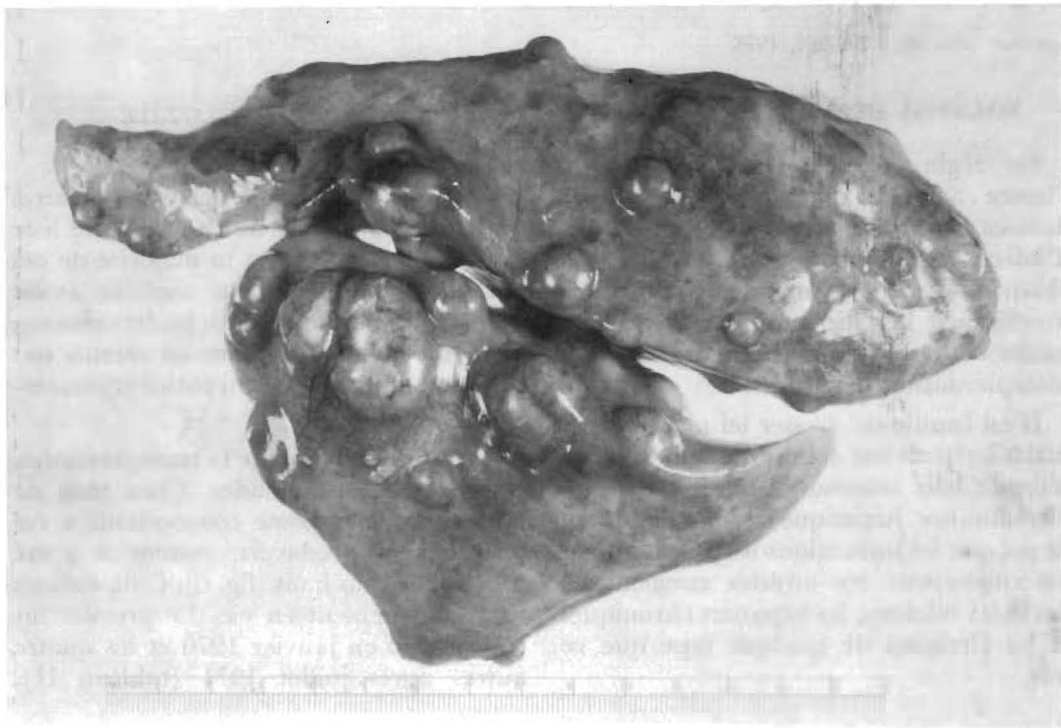


Fig. 4

Métastases pulmonaires multiples chez un malade transplanté pour cancer primitif du foie. (Avec la permission de W.B. Saunders Co., 1969.)

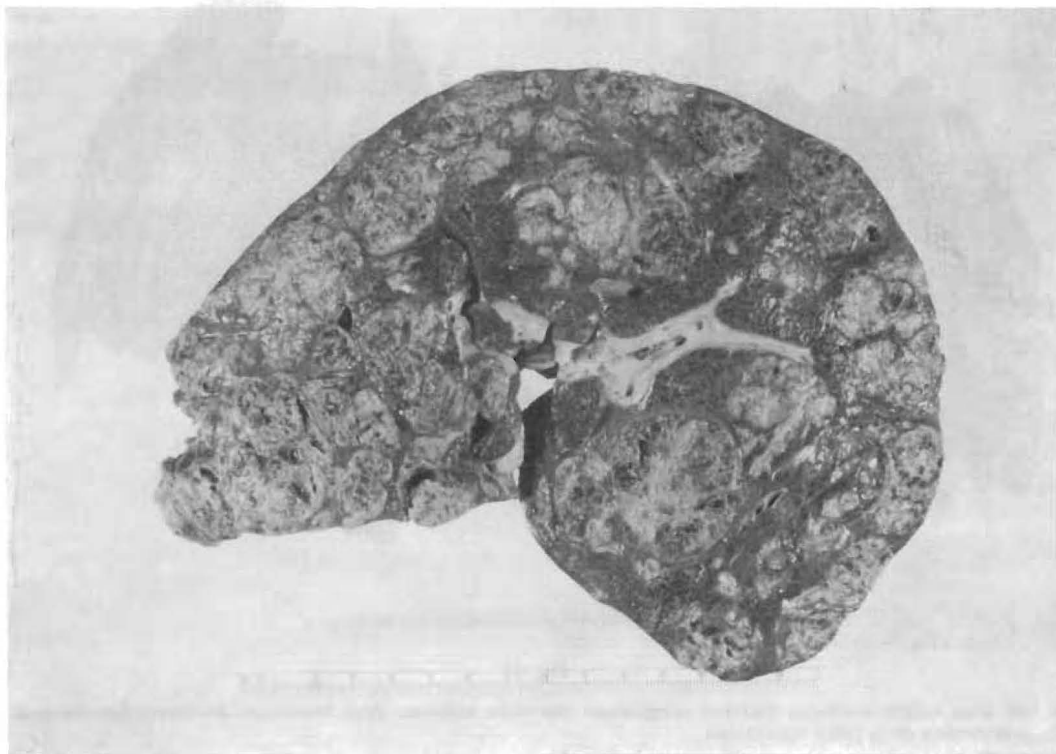


Fig. 5

Spécimen anatomique au moment de l'autopsie du même malade qu'en fig. 4 : remplacement presque total du parenchyme hépatique par la tumeur. (Avec la permission de W.B. Saunders Co., 1969.)

MALADIES HÉPATIQUES BÉNIGNES

En règle générale, nous estimons à l'heure actuelle que tout malade au-dessous de 40 ans, indemne de néoplasie, d'infection généralisée et de troubles psychiatriques majeurs, mais souffrant d'une insuffisance hépatique fatale à plus ou moins court terme, est un candidat à la transplantation hépatique.

Il est inutile de dresser ici une liste des maladies pouvant conduire à l'indication puisque leur commun dénominateur est l'insuffisance hépatique terminale. Il va de soi que les indications les plus fréquentes concernent les atrésies congénitales des voies biliaires, les hépatites chroniques et les cirrhoses de quelque type que ce soit.

ATRÉSIE CONGÉNITALE DES VOIES BILIAIRES

L'atrésie congénitale des voies biliaires reste une indication de choix. Notre liste d'attente est longue et la majorité de ces enfants meurent de leur maladie avant même qu'un donneur n'ait pu être obtenu. Plusieurs de ces candidats en attente ont subi auparavant une hépato-jéjunostomie de type Kasai.

Ce fut l'indication de la transplantation chez 31 de nos malades. Chez trois de ceux-ci, un hépatome concomitant a été fortuitement découvert, comme il a été mentionné plus haut (fig. 6). Cinq enfants sont actuellement en vie. Le premier fut transplanté en janvier 1970 et les quatre autres après juillet 1971 (tableau II).

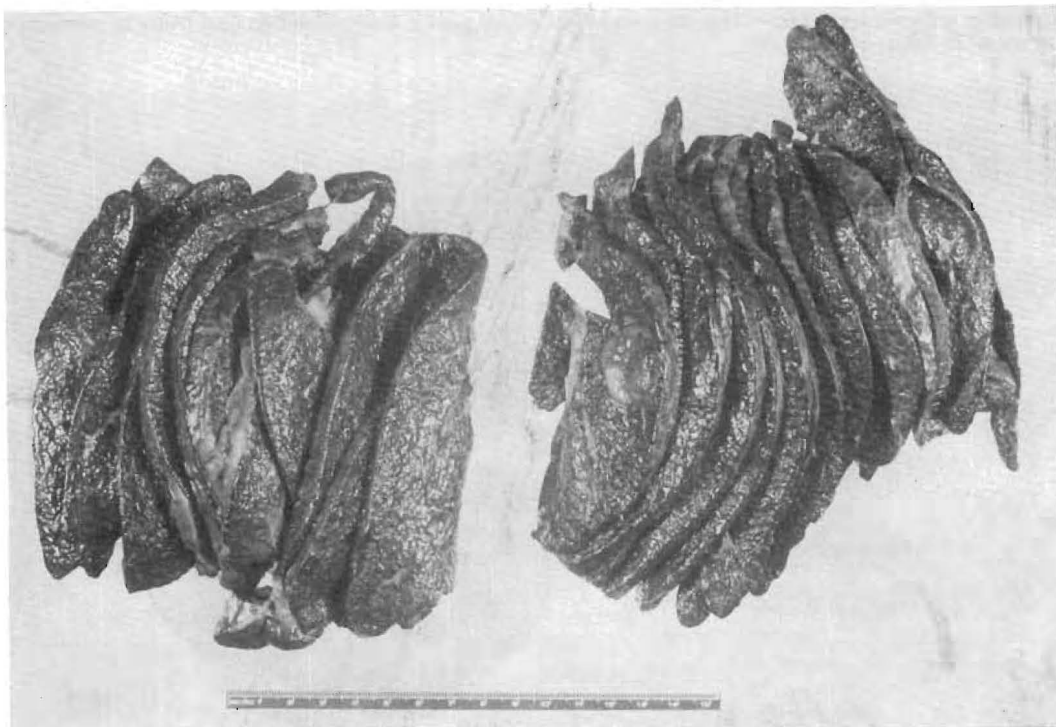


Fig. 6

Le foie d'un enfant souffrant d'atrésie congénitale des voies biliaires. Petit hépatome découvert fortuitement à la section de la pièce opératoire.

TABLEAU II

**Survie d'un an et plus chez sept malades sur 27 (26 %) transplantés
pour atésie congénitale des voies biliaires (1963 à 1972)**

Numéro du malade	Indication de la transplantation	Âge	Date de l'intervention	Survie en jours	Cause du décès
13	atésie biliaire extra-hépatique (1)	2	9/02/68	901	péritonite
16	atésie biliaire extra-hépatique (2)	1 an et 11 mois	26/05/68	407	insuffisance hépatique
19	atésie biliaire extra-hépatique	4	20/07/68	1237	septicémie, insuffisance rénale et hépatique
29	atésie biliaire intra-hépatique	5 ans et 6 mois	20/09/69	378	insuffisance hépatique, hépatite chronique agressive
33	atésie biliaire intra-hépatique et hépatome concomitant	3 ans et 10 mois	22/01/70	en vie	
46	atésie biliaire extra-hépatique	3	31/07/71	en vie	
53	atésie biliaire extra-hépatique	1 an et 8 mois	20/02/72	en vie	

(1) Décédé 901 jours après la première transplantation, 19 jours après la seconde.

(2) Décédé 407 jours après la première transplantation, 340 jours après la seconde.

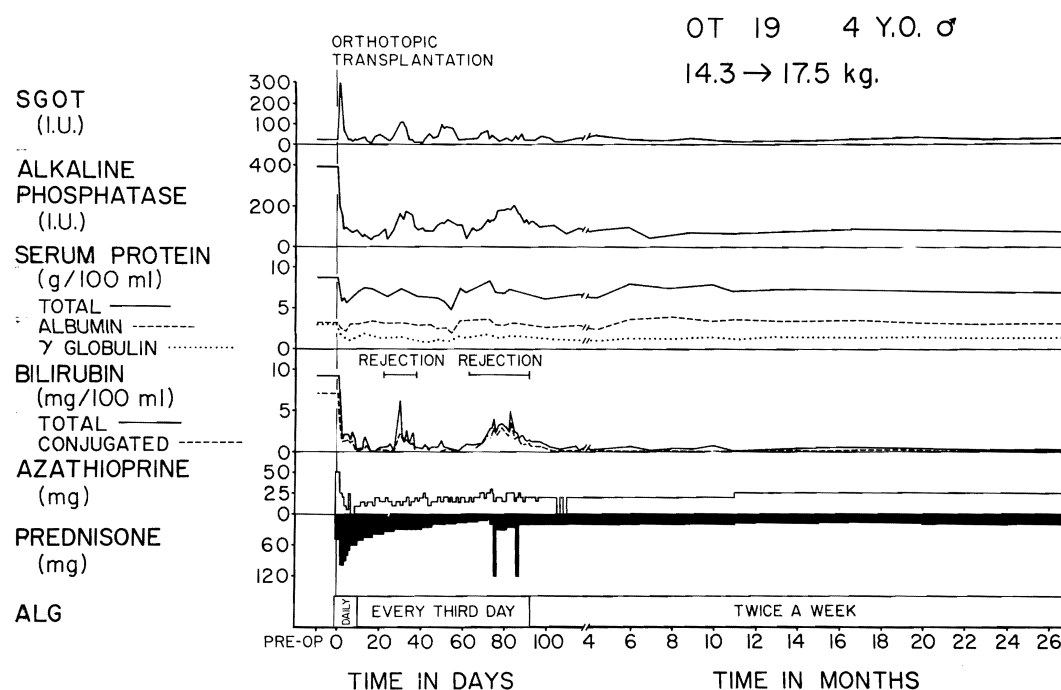


Fig. 7

Exemple d'une évolution précoce très satisfaisante d'un enfant de quatre ans après le remplacement hépatique. L'indication avait été posée pour atésie congénitale des voies biliaires. Deux épisodes de rejet à un mois et à deux mois et demi ont été contrôlés facilement. L'enfant devait mourir d'une septicémie fulgurante trois ans et demi après l'intervention. (Avec la permission de W.B. Saunders Co., 1969).

Ces petits transplantés jouissent actuellement d'une vie normale et tous ont une fonction hépatique normale ou peu s'en faut. Les seules séquelles pour certains d'entre eux sont le résultat des effets secondaires des stéroïdes (aspect cushingoïde, retard de croissance et ostéoporose).

Une des causes prédominantes de décès chez les malades ayant joui d'une longue survie a été l'apparition de septicémies fulgurantes comme nous l'avons rapporté récemment (Starzl et coll., 1973) (fig. 7).

ERREURS MÉTABOLIQUES CONGÉNITALES À RETENTISSEMENT HÉPATIQUE

Deux adolescents souffrant de maladie de Wilson ont été transplantés dans le service; tous deux sont en vie et évoluent

de manière très satisfaisante. Le premier, transplanté en juillet 1969, représente notre plus longue survie après remplacement hépatique. Avant l'intervention, le tableau clinique était essentiellement celui d'une cirrhose terminale avec peu de retentissement neurologique. Le second, transplanté en mars 1971 (fig. 8), présentait au contraire un tableau neurologique extrêmement impressionnant avec notamment, ataxie sévère, dysarthrie et dysphagie. Son syndrome neurologique s'est graduellement estompé après l'intervention. Tous deux ont un métabolisme cuprique normalisé. Le taux du cuivre cellulaire hépatique est complètement normalisé chez le premier enfant mais est encore légèrement au-dessus de la normale chez le second.

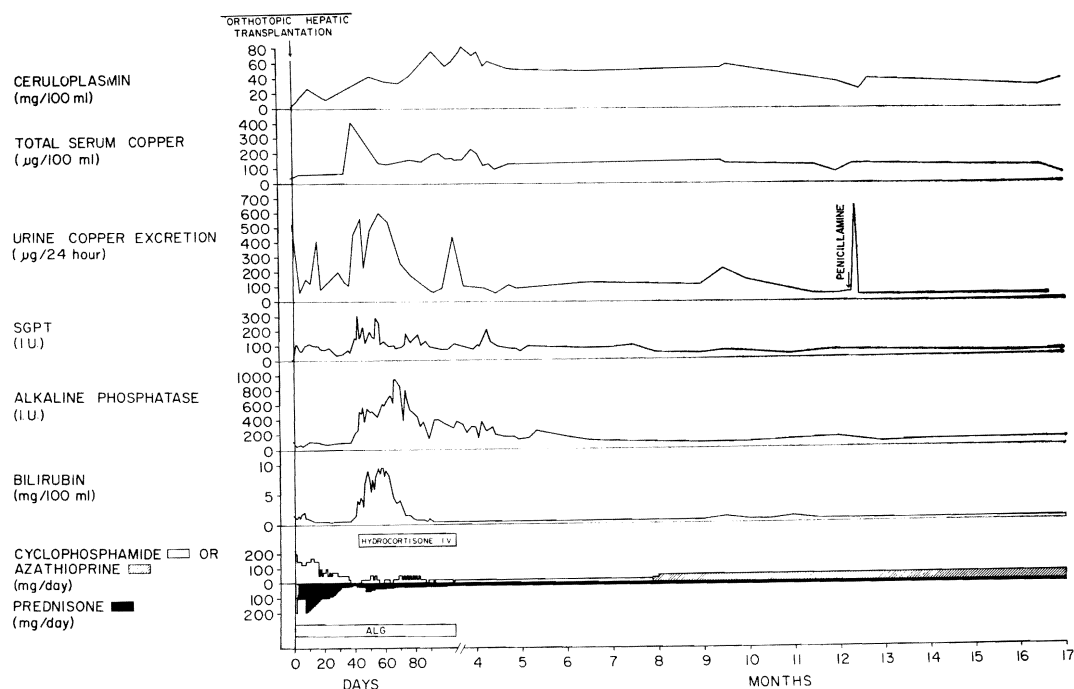


Fig. 8

Évolution d'un malade transplanté pour maladie de Wilson. À noter la cupriurèse massive immédiatement après l'intervention et au cours de la détérioration des tests hépatiques. Ce dernier épisode était dû à une hépatite sérique avec antigène australien positif. Un troisième pic d'excrétion cuprique urinaire survint lors d'un test à la pénicillamine au 12^e mois postopératoire. (Avec la permission de *Transplant Proc.* 1 : 831, 1973.)

HÉPATITES

Jusqu'il y a peu, la physiopathologie de la maladie de Wilson était peu comprise. Bien qu'il soit prématuré de l'affirmer de façon certaine, nous avons tout lieu de croire que le foie est probablement le responsable principal par manque de synthèse ou par élaboration anormale du ou des enzymes responsables du métabolisme cuprique. L'évolution clinique et biochimique de ces deux malades permet en tout cas de corroborer cette hypothèse, comme Groth et collaborateurs l'ont rapporté en 1973.

Nous n'avons jusqu'à présent transplanté aucun malade souffrant d'hépatite aiguë fulminante, bien que cela ait été tenté dans d'autres centres sans succès.

Dix patients, atteints d'hépatite chronique agressive, ont subi un remplacement hépatique depuis août 1970. Un d'entre eux était porteur d'un antigène australien au moment de la transplantation, le diagnostic ayant été porté notamment par la technique d'électro-immuno-

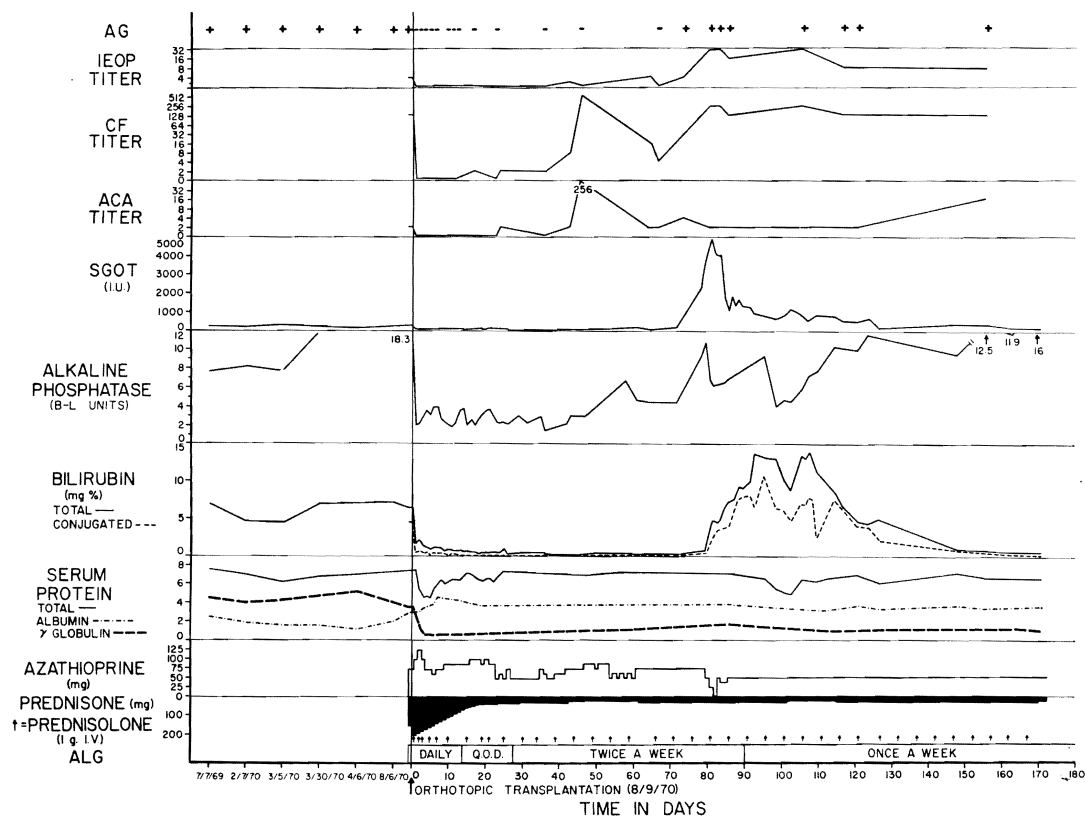


Fig. 9

Transplantation orthotopique du foie chez un malade souffrant d'une hépatite chronique agressive avec antigène australien positif. Alors qu'à l'époque les tests utilisés pour la détection de l'antigène s'étaient négatifs pendant une période d'approximativement deux mois après l'intervention, un nouveau test plus sensible (radio-immuno-assay) a permis récemment de démontrer a posteriori que l'antigénémie était restée positive tout au long de l'évolution de la maladie. Cependant les manifestations cliniques de la maladie ne devaient réapparaître qu'au troisième mois postopératoire.

diffusion. La malade a négativé son anti-génémie dès la fin de l'intervention; sa maladie devait cependant récidiver quelque six semaines après l'opération et la patiente devait mourir d'une nocardiose généralisée un an et neuf mois plus tard (fig. 9). L'autopsie confirma la récurrence de l'hépatite chronique agressive. Chez un autre de ces dix malades, l'indication reposait sur un diagnostic d'hépatite chronique active d'origine lupique.

Six de ces patients sont actuellement en vie, deux ayant été transplantés en avril 1972, un en septembre 1972 et trois au début de 1973.

Si l'indication nous semble sans équivoque dans les hépatites chroniques avec antigène australien négatif, la question reste ouverte dans les cas d'hépatite avec présence d'antigène. La malade transplantée pour cette indication, bien qu'ayant subi une rechute de sa maladie, a joui d'une vie pratiquement normale pendant plus d'un an avant de mourir d'infection à *Nocardia*. Il est cependant intéressant de constater que bien que sur la foi de tests utilisés à l'époque pour la détection de l'antigène australien (électro-immuno-diffusion, fixation du complément, immuno-diffusion, immuno-électrophorèse et activité anticorps), la patiente était devenue négative après l'intervention, les sérums de l'époque ont été à nouveau analysés récemment par une méthode beaucoup plus sensible (radio-immuno-assay) et les échantillons prélevés avant et après l'intervention sont tous restés positifs. Il est donc vraisemblable que l'hépatéctomie de l'hôte a éliminé le principal réservoir du virus sans toutefois éliminer complètement l'antigénémie (Corman et coll., 1973).

CIRRHOSSES

Plusieurs cirrhoses alcooliques, biliaires primitives et autres ont été transplantées dans notre centre. Jusqu'à présent, les

résultats ont été beaucoup moins prometteurs. Deux malades sont actuellement en vie, respectivement un an et un mois après l'intervention. Le premier souffrait d'une cirrhose biliaire d'origine indéterminée et le second d'une cirrhose de Laennec.

La raison de ces piètres résultats réside peut-être dans le fait que tous ces malades ou peu s'en faut, ont été transplantés à un point extrêmement avancé de leur maladie et plusieurs étaient largement au-dessus de la limite d'âge que nous nous imposons; la plupart étaient en coma hépatique et qui plus est, quelques uns souffraient d'un syndrome hépato-rénal d'ailleurs réversible après la transplantation (Iwatsuki et coll., 1973); tous souffraient de troubles métaboliques extrêmement sérieux, et quatre d'entre eux étaient atteints d'un hépatome concomitant (tableau I).

Nous pensons donc que des résultats meilleurs pourraient être obtenus à condition que l'indication soit posée et le remplacement hépatique réalisé avant la période préagonique.

RÉSULTATS

Entre le printemps 1963 et juillet 1967, sept transplantations orthotopiques du foie ont été réalisées à Denver. Tous les malades devaient mourir endéans les 21 premiers jours postopératoires (Starzl et Putnam, 1969).

De juillet 1967 à janvier 1971, 33 malades ont été traités et dix d'entre eux, soit 30 %, devaient survivre un an ou plus (Starzl et coll., 1973). À l'heure actuelle, deux sont toujours en vie, respectivement presque quatre ans et trois ans et demi après la transplantation. Parmi les causes de mortalité chez les survivants de plus d'un an, on trouve au premier plan la récurrence cancéreuse (3 malades), ensuite le rejet chronique (2 mala-

des), l'infection (2 malades) et l'hépatite sérique (1 malade).

L'année suivante devait voir 18 % seulement de survie à un an ou plus, la mortalité étant le résultat de trois obstructions biliaires avec abcès intra-hépatiques et septicémie, une récurrence cancéreuse, deux fistules biliaires avec septicémie, une nécrose hépatique partielle et deux rejets aigus de l'homogreffe. Deux malades de cette série sont actuellement en vie et en bonne santé.

Ces résultats étaient peu encourageants bien que non prohibitifs si l'on réalise que tous les patients étaient condamnés à brève échéance au moment de la transplantation.

À la lumière de l'expérience acquise, en clinique et au laboratoire, différents aspects de l'approche de la transplantation hépatique devaient alors être modifiés; le traitement immunosuppresseur jusqu'alors employé comprenait les trois drogues maintenant classiques en matière

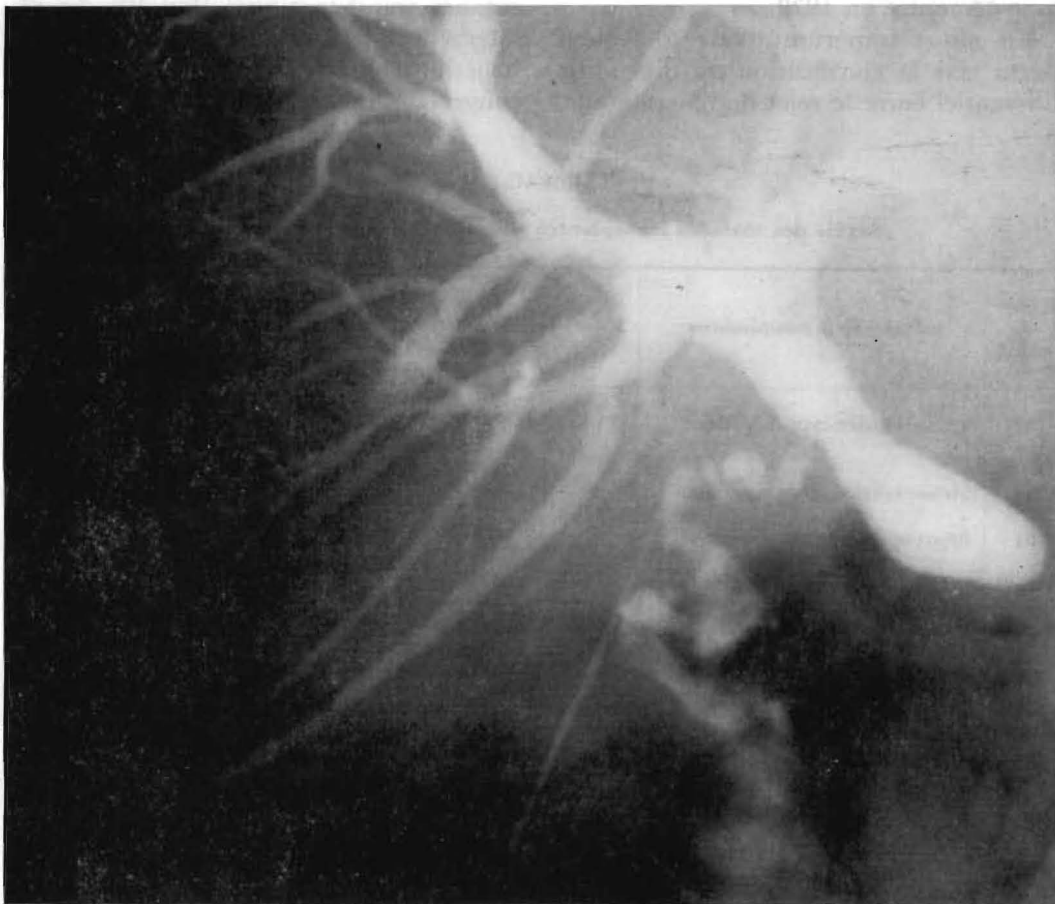


Fig. 10

Cholangiogramme percutané trans-hépatique au 7^e mois postopératoire chez un malade transplanté pour hépatite chronique agressive. Dilatation modérée des voies biliaires intra-hépatiques et obstruction partielle du canal cystique mise en évidence lors de la réintervention (cholédoco-duodénostomie). À remarquer le diamètre réduit du cystique et sa tortuosité.

de transplantation à savoir : azathioprine, prednisone et sérum antilymphocytaire; l'azathioprine devait céder la place au cyclophosphamide. Il avait été démontré au préalable que ce médicament était au moins aussi valable que l'azathioprine en transplantation rénale (Starzl et coll., 1971 et 1973). Un des avantages de cet immunosuppresseur est que son action est moins hépatotoxique que celle de l'azathioprine et, qui plus est, cette dernière drogue nécessite une bonne fonction hépatique pour être transformée en métabolite actif comme Bach et Dardenne l'ont démontré en 1972.

Un effort important était également fourni vers la clarification du diagnostic différentiel entre le rejet de l'homogreffe,

l'hépatite sérique ou infectieuse et l'obstruction biliaire extra-hépatique. On sait en effet que ces trois entités sont extrêmement difficiles à différencier chez le transplanté hépatique, pour la bonne raison que tout phénomène de rejet se traduit surtout au niveau du versant excrétoire du métabolisme de la bile et que partant, le rejet de l'homogreffe se reflète souvent par des signes de cholestase intra-hépatique. Aussi des techniques plus agressives devaient être mises à l'épreuve, telles que notamment les biopsies chirurgicales ou à l'aiguille, les cholangiogrammes percutanés transhépatiques (fig. 10), les réinterventions précoces dans les cas d'obstructions biliaires extra-hépatiques avec conversion de cholécystoduodénostomies

TABLEAU III

Survie des malades transplantés au cours de l'année 1972 (45 %)

<i>Numéro du malade</i>	<i>Indication de la transplantation</i>	<i>Âge</i>	<i>Date de l'intervention</i>	<i>Survie en jours</i>	<i>Cause du décès</i>
52	atrésie biliaire extra-hépatique ⁽¹⁾	3 mois	7/02/72	85	thrombose de l'artère hépatique
53	atrésie biliaire extra-hépatique	1 an et 6 mois	20/02/72	en vie	
54	hépatite chronique agressive ⁽²⁾	22	18/04/72	en vie	
55	hépatite chronique agressive	6	28/04/72	en vie	
56	cirrhose biliaire congénitale	21	15/05/72	en vie	
57	hépatite chronique agressive	16	7/08/72	64	perforation colique
58	hépatite chronique agressive	34	23/09/72	en vie	
59	atrésie biliaire extra-hépatique	11 mois	19/10/72	173	septicémie
60	cirrhose biliaire primitive	46	12/11/72	62	pneumocystis carinii, obstruction biliaire et septicémie
61	cirrhose de Laennec	42	22/11/72	41	pneumonie, septicémie
62	cirrhose de Laennec ⁽³⁾	44	29/12/72	121	embolie pulmonaire

⁽¹⁾ Décédé 85 jours après la première transplantation, un jour après la seconde.

⁽²⁾ Hépatite d'origine lupique.

⁽³⁾ Décédé 121 jours après la première transplantation, neuf jours après la seconde.

en cholédoco ou hépatico-duodénostomies, et l'emploi de la technique décrite par Smith en 1964 pour le drainage des voies biliaires.

Enfin, le traitement postopératoire précoce était soigneusement codifié.

Les résultats de l'année 1972 devaient s'en trouver remarquablement affectés (tableau III). Sur les onze transplantés, cinq malades sont actuellement en vie et en bonne santé. L'un d'eux vient cependant de subir une révision de son anastomose biliaire pour obstruction et cholangéite ascendante.

On peut donc raisonnablement espérer une survie à un an d'au moins 45 %, tous les survivants, sauf un ayant déjà dépassé ce stade.

Il serait prématuré d'analyser ici les résultats de l'année en cours; qu'il suffise de savoir que huit nouveaux malades ont été transplantés de janvier à mai et que nous avons perdu trois d'entre eux.

PERSPECTIVES

Aucune raison immunologique n'explique jusqu'ici la moindre qualité des résultats obtenus en transplantation hépatique par rapport à la transplantation rénale. Au contraire, nous continuons à penser, comme d'autres d'ailleurs, que le foie est en quelque sorte privilégié du point de vue immunologique. Dans les récentes séries, nous n'avons observé que deux rejets aigus de l'homogreffe conduisant au décès du malade.

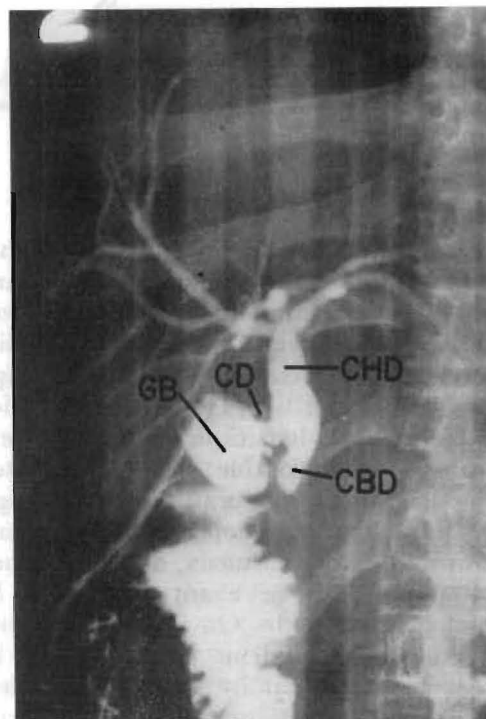
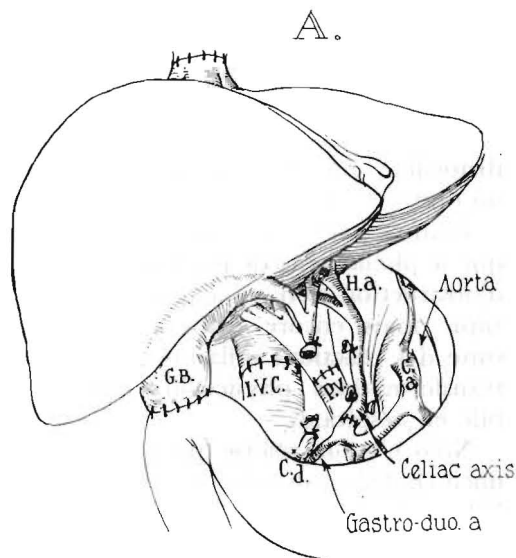


Fig. 11

À gauche : reconstruction biliaire en transplantation hépatique telle qu'elle est le plus fréquemment pratiquée à Denver. À droite : cholangiogramme peropératoire normal.

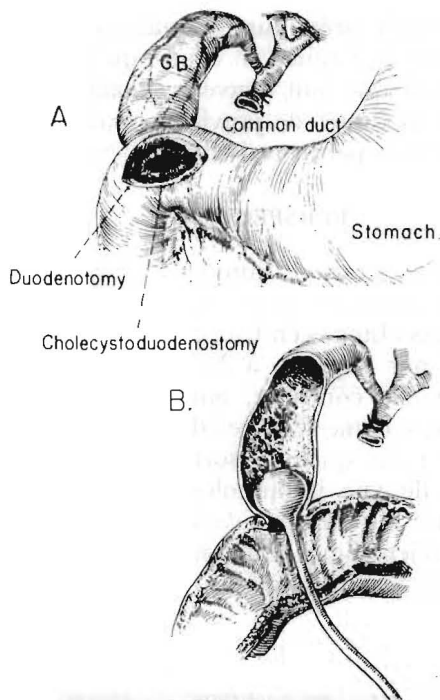


Fig. 12

À gauche : technique du cholangiogramme peropératoire. À droite : obstruction biliaire extra-hépatique chez un malade transplanté pour atrésie congénitale des voies biliaires. (Avec la permission de *Surgery* 72 : 605-607, 1972.)

Cependant, un des obstacles importants à la transplantation hépatique réside dans le fait des techniques de reconstruction biliaire. Nous pensons qu'à cet égard différents facteurs entrent en ligne de compte : en premier lieu, l'anatomie des voies biliaires extra-hépatiques elle-même est un facteur défavorable ; si une cholécystoduodénostomie est pratiquée, on oblige les produits d'excrétion hépatique à franchir un cystique tortueux, de petit calibre et pourvu de valves avant de rejoindre la lumière intestinale. On imagine dès lors aisément que l'œdème postopératoire, la réaction inflammatoire accompagnant une réaction de rejet, une infection à virus comme Martineau et collaborateurs l'ont décrite en 1972 ou encore le moindre défaut de vascularisation ou la moindre

distorsion peuvent occasionner à ce niveau un obstacle au flux biliaire (fig. 11 et 12).

D'autre part, nous sommes convaincus que le phénomène de rejet peut être suivi d'obstruction non seulement intra-hépatique mais encore extra-hépatique par suite des réactions inflammatoires et des transformations physicochimiques de la bile en résultant.

Nous n'avons réalisé que peu de cholédoco-cholédocostomies ou encore des cholédoco-duodénostomies primaires (fig. 13). L'expérience ne fut pas des plus concluantes dans ces cas.

À l'heure actuelle, la cholécysto-duodénostomie nous semble toujours être l'anastomose biliaire de choix pour autant que l'on réintervienne suffisamment tôt, dès le moindre soupçon d'obstruction méca-

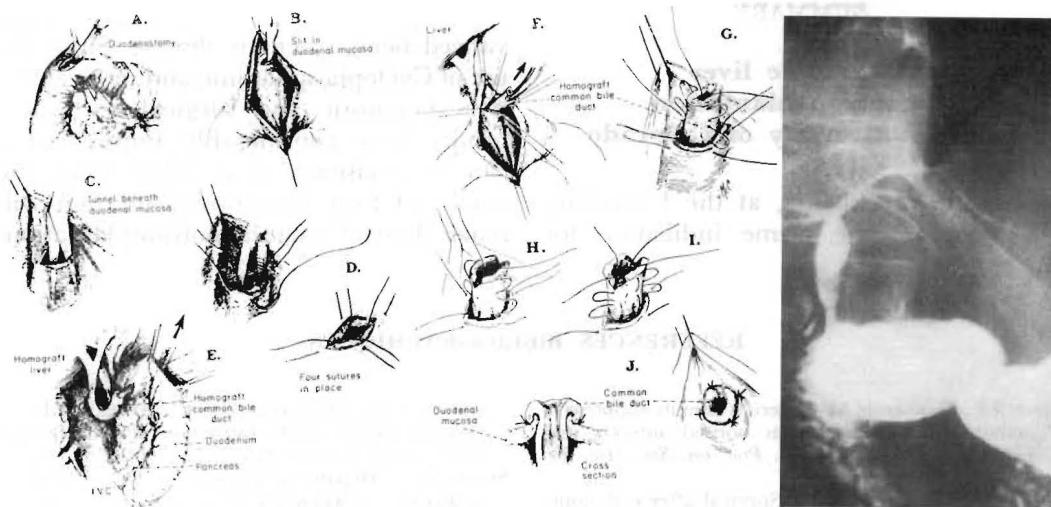


Fig. 13

À gauche : technique de la cholédoco-duodénostomie primaire telle qu'elle est occasionnellement pratiquée à Denver. À droite : étude radiographique d'une cholédoco-duodénostomie primaire chez un transplanté hépatique.

nique. Plusieurs cholécysto-duodénostomies ont été ainsi converties en cholédoco-duodénostomies après cholangiogramme transhépatique dans les récentes séries avec le sérieux avantage que l'on a affaire au moment de la réintervention à un malade en bonne forme et chez qui l'immunosuppression a atteint un niveau minimum ou peu s'en faut.

Nous croyons également que le remplacement de l'azathioprine par le cyclophosphamide est un progrès significatif dans le traitement immunosuppresseur des transplantés hépatiques.

Enfin, nous avons rayé des indications les tumeurs malignes hépatiques primitives et secondaires. À notre sens, les maladies hépatiques bénignes sont actuellement les seules à considérer, avec en tête de liste les atrésies biliaires. Il reste à accumuler plus de matériel clinique dans les cas de maladies métaboliques congénitales de façon à, non seulement aider les malades qui en souffrent, mais encore

à accumuler une information scientifique inégalable quant à la physiopathologie des maladies concernées. La question des hépatites chroniques actives avec antigène australien positif reste ouverte. Finalement, nous avons tout lieu de croire que la transplantation hépatique serait d'un meilleur pronostic chez les cirrhotiques si l'indication était posée plus tôt dans l'évolution de leur maladie.

RÉSUMÉ

Actuellement, à l'Université du Colorado, l'indication de l'homo-transplantation hépatique orthotopique réside dans les maladies bénignes du foie, fatales à brève échéance. Les résultats se sont considérablement améliorés depuis l'emploi du cyclophosphamide et le recours à des méthodes diagnostiques et chirurgicales plus agressives. Il n'est pas interdit de penser que d'ici peu, ces résultats rejoindront ceux de la transplantation rénale.

SUMMARY

Orthotopic liver homotransplantation at the University of Colorado

For the time being, at the University of Colorado, the prime indication for

orthotopic liver homotransplantation is advanced benign hepatic disease. Since the use of Cyclophosphamide and more aggressive diagnostic and surgical tools, our results have considerably improved. It can be envisioned that before long, the results of liver homotransplantation will reach those of renal homotransplantation.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- BACH J.F., DARDENNE M. — Serum immunosuppressive activity of azathioprine in normal subjects and patients with liver diseases. *Proc. roy. Soc. Med.* **65**: 260-263, 1972.
- CALNE R., WILLIAMS R. — Survival after orthotopic liver transplantation : A follow-up report of two patients. *Brit. med. J.* **3** : 436-438, 1970.
- CORMAN J.L., PUTNAM C.W., IWATSUKI S., REDEKER A.G., PETERS R.L., PORTER K.A., SCHROTER G., STARZL T.E. — Liver homotransplantation for chronic aggressive hepatitis, Australian Antigen positive. *Gastroentology* (in press).
- DALOZE P.M. — Acquisitions et perspectives de la transplantation hépatique. *Un. med. Can.* **100** : 68-81, 1971.
- FORTNER J.G., BEATTIE E.J. Jr, SHIU M.H., KAWANO N., HOWLAND W.S. — Orthotopic and heterotopic liver homografts in man. *Ann. Surg.* **172** : 23-32, 1970.
- GROTH C.G., DUBOIS R.S., CORMAN J.L., GUSTAFSSON A., IWATSUKI S., RODGERSON D.O., HALGRIMSON C.G., STARZL T.E. — Metabolic effects of hepatic replacement in Wilson's disease. *Transp. Proc.* **1** : 829-833, 1973.
- IWATSUKI S., CORMAN J.L., POPOVTZER M., ISHIKAWA M., STARZL T.E. — Recovery from hepatorenal syndrome after successful orthotopic liver transplantation. *Surg. Forum* (in press).
- MARTINEAU G., PORTER K.A., CORMAN J.L., LAUNOIS B., SCHROTER G.T., PALMER W., PUTNAM C.W., GROTH C.G., HALGRIMSON C.G., STARZL T.E. — Delayed biliary duct obstruction after orthotopic liver transplantation. *Surgery* **72** : 604-610, 1972.
- SMITH R. — Hepatico-jejunostomy with transhepatic intubation. A technique for very high strictures of the hepatic ducts. *Brit. J. Surg.* **51** : 186-194, 1964.
- STARZL T.E., PUTNAM C.W. — *Experience in Hepatic Transplantation*. Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1969.
- STARZL T.E., PUTNAM C.W., HALGRIMSON C.G., SCHROTER G.T., MARTINEAU G., LAUNOIS B., CORMAN J., PENN I., BOOTH A.S. Jr, GROTH C.G., PORTER K.A. — Cyclophosphamide and whole organ transplantation in human beings. *Surg. Gynec. Obstet.* **133** : 981-991, 1971.
- STARZL T.E., GROTH C.G., PUTNAM C.W., CORMAN J., HALGRIMSON C.G., PENN I., HUSBERG B., GUSTAFSSON A., CASCARDIO S., GEIS P., IWATSUKI S. — Cyclophosphamide for clinical renal and hepatic transplantation. *Transp. Proc.* **1** : 511-516, 1973.
- STARZL T.E., CORMAN J., GROTH C.G., HALGRIMSON C.G., PENN I., PUTNAM C.W., SCHROTER G., GUSTAFSSON A. — Personal experience with orthotopic liver transplantation. *Transp. Proc.* **4** : 759-771, 1972.
- STARZL T.E., PORTER K.A., SCHROTER G., CORMAN J., GROTH C.G., SHARP H.L. — Autopsy in a long-surviving liver recipient. *New Engl. J. Med.* **289** : 82-84, 1973.